



**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ**



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

"ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΚΑΙ ΘΡΟΜΒΩΣΗ"

υπό

ΚΥΡΙΑΚΟΥ Χ. ΚΟΥΙΡΟΥΞΗ

Ειδικευμένου Ιατρικής Βιοπαθολογίας

Επιμελητή Α΄ Π.Γ.Ν.Θ. ΑΧΕΠΑ

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των
απαιτήσεων για την απόκτηση του
Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών
«Θρόμβωση και Αντιθρομβωτική Αγωγή»

Λάρισα, 2021

Επιβλέπουσα:

Σταυρούλα Τσιάρα, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογίας, *Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων*

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή

1. Σ. Τσιάρα, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων (Επιβλέπουσα)
2. Μ. Ματσάγκας, Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
3. Ν. Ρούσας, MD, Msc, PhD (Genova-Thessaly)

Αναπληρωματικό μέλος:

Γ. Κούβελος, MD, MSc, PhD Επικ. Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά: CANCER AND THROMBOSIS

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ολοκληρώνοντας την εκπόνηση της μεταπτυχιακής μου εργασίας, νιώθω την ανάγκη να ευχαριστήσω όσους με στήριξαν σε αυτήν την προσπάθεια.

Ευχαριστώ θερμά όλους τους καθηγητές του προγράμματος μεταπτυχιακών σπουδών και ιδιαίτερα τον Καθηγητή και υπεύθυνο του μεταπτυχιακού προγράμματος κ. Μιλτιάδη Ματσάγκα, που μου εμπιστεύθηκαν τη συγκεκριμένη εργασία.

Επίσης, την αναπληρώτρια καθηγήτρια κ. Τσιάρα Σταυρούλα, επιβλέπουσα της εργασίας μου για τη βοήθεια και τη συμπαράσταση της στη συγγραφή του συγκεκριμένου θέματος.

Αναμφισβήτητα, ένα μεγάλο ευχαριστώ στην οικογένεια μου που στάθηκε δίπλα μου με υπομονή και αμέριστη κατανόηση, γνωρίζοντας ότι χρειάζεται να αφιερώσω χρόνο και κόπο για την ολοκλήρωση της μεταπτυχιακής εργασίας.

Περίληψη

Ο καρκίνος αποτελεί στις μέρες μας τη δεύτερη αιτία θανάτου παγκοσμίως μετά τα καρδιαγγειακά νοσήματα. Το 2060 εκτιμάται ότι θα είναι το πρώτο αίτιο θανάτου. Ο καρκίνος του προστάτη και του θυρεοειδή έχουν την καλύτερη πρόγνωση ενώ του παγκρέατος, του ήπατος και του οισοφάγου τη χειρότερη. Συχνά η νόσος επιπλέκεται με θρομβωτικά επεισόδια, αρτηριακά ή φλεβικά.

Θρόμβωση είναι η διαδικασία σχηματισμού θρόμβου εντός του αυλού αγγείου που εμποδίζει τη φυσιολογική ροή του αίματος. Διακρίνεται ανάλογα με την εντόπιση της, σε αρτηριακή ή φλεβική και σε σχέση με την έκταση της, σε εντοπισμένη ή συστηματική, όπως συμβαίνει στο Σύνδρομο Διάχυτης Ενδαγγειακής Πήξης (DIC). Η τριάδα του Virchow περιγράφει με ακρίβεια το μηχανισμό της παθογένεσης των θρόμβων.

Η σχέση του καρκίνου με τη θρόμβωση περιγράφηκε για πρώτη φορά το 19^ο αιώνα από τον Virchow. Η συχνότητα θρομβοεμβολής σε ασθενείς με κακοήθεια ποικίλει ανάλογα με τον τύπο του καρκίνου και το στάδιο του, τη φυλετική καταγωγή του ασθενούς και τη θεραπευτική αντιμετώπισή του.

Η συχνότητα των αρτηριακών θρομβοεμβολικών επεισοδίων σε ασθενείς με κακοήθεια είναι 2-5% ενώ των επεισοδίων φλεβικής θρομβοεμβολής κυμαίνεται από 4 έως 20%. Σε σχέση με το γενικό πληθυσμό η φλεβική θρομβοεμβολική νόσος είναι 4-7 φορές συχνότερη στους ασθενείς με νεοπλασία.

Η παθογένεια της νόσου είναι πολυπαραγοντική και σχετίζεται με ατομικούς παράγοντες που αφορούν τον ίδιο το ασθενή, με την εντόπιση της κακοήθειας, τις θεραπευτικές επιλογές και με συγκεκριμένους βιοδείκτες.

Οι κυριότεροι βιοδείκτες είναι ο αριθμός των αιμοπεταλίων και των λευκοκυττάρων, τα d - διμερή (d -Dimers), ο ιστικός παράγοντας (TF), τα μικροσωματίδια (MP), η ηπαρίνη, η ιντεγκρίνη ανβ3, η p - selectin, οι εξωκυττάρια παγίδες των ουδετεροφίλων (NETs) και οι ιντερλευκίνες.

Η θρόμβωση περιλαμβάνει ποικίλες κλινικές εκδηλώσεις, όπως ισχαιμική καρδιοπάθεια, περιφερική αρτηριακή νόσο, αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση και πνευμονική εμβολή. Η κλινική εικόνα και η διαγνωστική προσέγγιση των ανωτέρω θρομβωτικών επεισοδίων δεν διαφέρει από το γενικό πληθυσμό. Η έγκαιρη διάγνωση και πρόγνωση ενός θρομβωτικού επεισοδίου σε ασθενείς με νεοπλασία καθώς και η έναρξη αντιθρομβωτικής αγωγής αποτελούν τη βέλτιστη προσέγγιση για αποτελεσμα-

τική πρόληψη και θεραπεία. Τα πιο σημαντικά προγνωστικά μοντέλα αξιολόγησης των ασθενών είναι το Khorana Risk Score και το Compass Cat Score.

Η θνητότητα των ασθενών με καρκίνο που εμφανίζουν επεισόδιο φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου (ΦΘΕΝ) είναι αυξημένη σε σχέση με εκείνη που παρατηρείται σε ασθενείς χωρίς νεοπλασία και ανέρχεται σε 94% στους καρκινοπαθείς έναντι 29% στο γενικό πληθυσμό.

Η θεραπευτική αντιμετώπιση των θρομβώσεων περιλαμβάνει φάρμακα που ταξινομούνται σε δύο κατηγορίες: τα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα για τις θρομβώσεις που αφορούν το αρτηριακό σκέλος της κυκλοφορίας και τα αντιπηκτικά που αφορούν το φλεβικό σκέλος της κυκλοφορίας. Οι μικρού μοριακού βάρους ηπαρίνες (MMBH) αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο για την θεραπεία των ασθενών με νεοπλασία. Επιπλέον, υπάρχουν ενδείξεις ότι η αντιπηκτική θεραπεία με MMBH μπορεί να έχει και αντινεοπλασματική δράση. Τα φάρμακα που ανήκουν στην κατηγορία των από του στόματος χορηγούμενων αναστολέων ενός μοναδικού παράγοντα πήξης των DOACs συνιστούν ασφαλή και αποτελεσματική εναλλακτική επιλογή και είναι εξίσου αποτελεσματικά με τις MMBH. Η χορήγησή τους πρέπει να γίνεται με προσοχή σε ασθενείς με νεοπλασίες του πεπτικού και του ουροποιητικού συστήματος, ενώ αναφέρονται επίσης και αλληλεπιδράσεις με τα αντινεοπλασματικά φάρμακα.

Ο συνδυασμός κακοήθειας και θρόμβωσης αποτελεί ένα σύνθετο και πολύπλοκο πρόβλημα που απαιτεί σφαιρική αντιμετώπιση και καθίσταται ένα εξαιρετικά ενδιαφέρον πεδίο για το θεράποντα ιατρό.

Λέξεις- Κλειδιά: Cancer, thrombosis, cancer associated thrombosis, epidemiology, pathophysiology, prognosis, mortality and treatment.

Πίνακας Περιεχομένων

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1

Καρκίνος

1.1. σελ.9-11

Θρόμβωση

1.2 σελ.12-13

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 2

Καρκίνος

και

Θρόμβωση

2.1 σελ.14

Κεφάλαιο 3

Επιδημιολογία

..... σελ.15-18

Συχνότητα

3.1 σελ.15

Τύπος

καρκίνου

3.2 σελ.15-17

Στάδιο

καρκίνου

3.3 σελ.18

Εθνικότητα

και

φυλή

3.4 σελ.18

Επίδραση της θεραπείας του καρκίνου

3.5 σελ.18

Κεφάλαιο 4

Παθοφυσιολογία

..... σελ.19-24

Ατομικοί παράγοντες

4.1 σελ.19

Σχετικά με τη κακοήθεια

4.2 σελ.19-20

Σχετικά με τη θεραπεία

4.3 σελ.20-21

Βιοδείκτες

4.4 σελ.22-24

4.4.1 Αιμοπετάλια και λευκοκύτταρα

..... σελ.22

4.4.2 D-Dimers

..... σελ.22

4.4.3 Ιστικός Παράγοντας

..... σελ.22

4.4.4 Μικροσωματίδια σελ.22-23

4.4.5 Ηπαρινάση σελ.23

4.4.6 Ιντεγκρίνη αIIb3 σελ.23

4.4.7 P- Selectin σελ.23

4.4.8 NETs σελ.23-24

4.4.9 Ιντερλευκίνες σελ.24

Κεφάλαιο 5

Διάγνωση σελ.25-27

5.1 Αρτηριακή σελ.25

5.2 Φλεβική σελ.26

5.3 Σύνδρομο Διάχυτης Ενδαγγειακής Πήξης σελ.26-27

Κεφάλαιο 6

Πρόγνωση σελ.28-30

6.1 Khorana Score σελ.28-29

6.2 Compass Cat Ram Score σελ.29-30

Κεφάλαιο 7

Θνητότητα σελ.31

Κεφάλαιο 8

Θεραπεία σελ.32-36

8.1 Αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα σελ.32

8.2 Αντιπηκτικά..... σελ.32-36

Κεφάλαιο 9

Συμπεράσματα.....σελ.37

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ σελ.38-43

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1.1 ΚΑΡΚΙΝΟΣ

Ο καρκίνος αποτελεί σήμερα τη δεύτερη αιτία θανάτου παγκοσμίως μετά τα καρδιαγγειακά νοσήματα στο γενικό πληθυσμό.¹ Σύμφωνα με στοιχεία του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, το 2018 διαγνώστηκαν συνολικά 18 εκατομμύρια νέες περιπτώσεις. Με βάση πρόσφατα επιδημιολογικά δεδομένα, την υψηλότερη συχνότητα εμφανίζουν ο καρκίνος του πνεύμονα και του μαστού, και ακολουθεί ο καρκίνος του προστάτη.²

Από τις 18 εκατομ. νέες περιπτώσεις, τα 2,09 εκατομ. αφορούν τον καρκίνο του πνεύμονα, τα 2,09 του μαστού και τα 1,28 εκατομ. του προστάτη. Ακολουθούν σε μικρότερη συχνότητα οι υπόλοιποι συμπαγείς και μη όγκοι, όπως φαίνεται στον **πίνακα (1)**.

Table 2 | List of the most frequent cancers from the World Health Organization (WHO) Global Cancer Observatory (GLOBOCAN) 2018

Cancer	Incidence (million)					Risk 0–74 years (%)		
	Total	Men	Women	Ratio	Age-standardized	Total	Men	Women
All cancers	18.079	9.456	8.623	1.10	197.9	20.2	22.41	18.25
Lung (and trachea and bronchus)	2.094	1.369	0.725	1.89	22.5	2.75	3.8	1.77
Breast	2.088	–	2.088	–	46.3	–	–	5.03
Prostate	1.276	1.276	–	–	29.3	–	3.73	–
Colon	1.097	0.576	0.521	1.11	11.5	1.31	1.51	1.12
Stomach	1.034	0.684	0.350	1.95	11.1	1.31	1.87	0.79
Liver (and intrahepatic bile ducts)	0.841	0.597	0.245	2.44	9.3	1.08	1.61	0.57
Rectum	0.704	0.430	0.274	1.57	7.7	0.91	1.2	0.65
Esophagus	0.572	0.400	0.172	2.32	6.3	0.78	1.15	0.43
Cervix uteri	0.570	–	0.570	–	13.1	–	–	1.36
Thyroid	0.567	0.131	0.436	0.30	6.7	0.68	0.33	1.03
Bladder	0.549	0.424	0.125	3.38	5.7	0.65	1.08	0.27
Non-Hodgkin's lymphoma	0.510	0.285	0.225	1.27	5.7	0.61	0.72	0.51
Pancreas	0.459	0.243	0.216	1.13	4.8	0.55	0.65	0.45
Leukemia	0.437	0.249	0.188	1.33	5.2	0.48	0.57	0.4
Kidney	0.403	0.255	0.149	1.71	4.5	0.52	0.69	0.35

Πίνακας 1

Camilla Mattiuzzi, Giuseppe Lippi. Review Current Cancer Epidemiology: Journal of Epidemiology and Global Health Vol. 9(4); December (2019), pp. 217– 222.

Η παθογένεια της νόσου είναι πολυσύνθετη και χαρακτηρίζεται από την ενεργοποίηση ογκογονιδίων και την αδρανοποίηση άλλων ογκοκατασταλτικών γονιδίων. Αυτή η διαδικασία διαδραματίζει βασικό ρόλο στην ανεξέλεγκτη διαίρεση των καρκινικών κυττάρων. Περιβαλλοντικοί παράγοντες ενοχοποιούνται, επίσης, στην παθογένεια των νεοπλασματικών νοσημάτων.

Η ακτινοβολία (ιονίζουσα και υπεριώδης), οι χημικές ουσίες όπως το κάπνισμα για τον καρκίνο του πνεύμονα και η ρύπανση του περιβάλλοντος αποτελούν σημαντικά αίτια για την δημιουργία νεοπλασιών. Ιοί όπως ο Epstein- Barr και ο Human Papilloma Virus (HPV) είναι υπεύθυνοι για το λέμφωμα Burkitt και τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας αντίστοιχα.

Η θνητότητα ποικίλει και εξαρτάται κυρίως από το είδος της κακοήθειας. Ειδικά, ο καρκίνος του πνεύμονα, του ήπατος και του στομάχου έχουν σημαντική θνητότητα³ όπως φαίνεται στον **πίνακα 2**. Το 2060 εκτιμάται ότι ο καρκίνος θα αποτελεί το πρώτο αίτιο θανάτου παγκόσμια.⁴ Ο καρκίνος του προστάτη και του θυρεοειδή έχουν καλύτερη πρόγνωση σε σχέση με τους όγκους που εντοπίζονται στο πάγκρεας, στο ήπαρ και στον οισοφάγο.^{3,5}

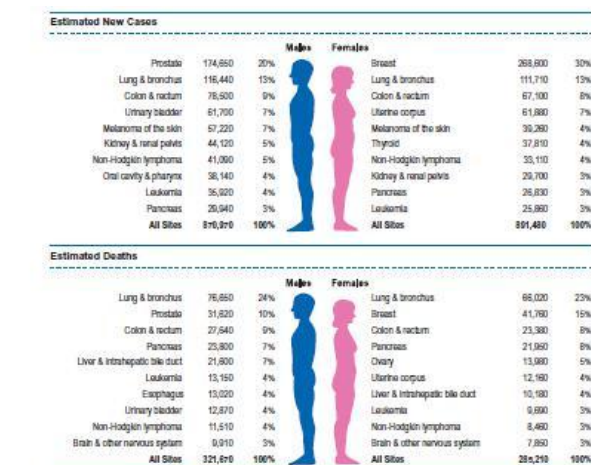


FIGURE 1. Ten Leading Cancer Types for the Estimated New Cancer Cases and Deaths by Sex, United States, 2019. Estimates are rounded to the nearest 10 and exclude basal cell and squamous cell skin cancers and in situ carcinoma except urinary bladder. Ranking is based on modeled projections and may differ from the most recent observed data.

Πίνακας 2

Rebecca L Siegel , Kimberly D Miller , Ahmedin Jemal Cancer statistics, 2019 CA Cancer J Clin 2019 Jan;69(1):7-34.

Η αντιμετώπιση της νόσου εξαρτάται από πολλούς παράγοντες, όπως το είδος του καρκίνου, το στάδιο του και τις συννοσηρότητες του ασθενούς. Περιλαμβάνει τη χειρουργική θεραπεία, την ακτινοθεραπεία και τη χορήγηση φαρμάκων όπως χημειοθεραπευτικών, ανοσοθεραπείας και αναστολέων της αγγειογένεσης.

Ο καρκίνος ως χρόνια νόσος επηρεάζει την ποιότητα ζωής των ασθενών διαταράσσοντας τη σωματική και ψυχική τους υγεία. Οι επιπλοκές του αυξάνουν τη νοσηρότητα τους και μειώνουν το προσδόκιμο επιβίωσής τους.

Η εμφάνιση ΦΘΕΝ σε ασθενείς με νεοπλασία επηρεάζει την επιβίωση των ασθενών αυτών επειδή επηρεάζει την έκβαση της νόσου και την συχνότητα των νοσηλείων. Η κατανόηση της παθογένειας της ΦΘΕΝ σε ασθενείς με καρκίνο είναι ιδιαίτερα σημαντική. Η πρόληψη της αυξάνει το προσδόκιμο επιβίωσής τους.

1.2 ΘΡΟΜΒΩΣΗ

Θρόμβωση είναι η διαδικασία σχηματισμού θρόμβου εντός του αυλού αγγείου που εμποδίζει τη φυσιολογική ροή του αίματος.⁶ Η απόφραξη μπορεί να είναι πλήρης ή μερική. Πρόκειται για ένα μηχανισμό σύνθετο που προκύπτει από την διαταραχή της αιμόστασης. Διακρίνεται ανάλογα με την εντόπιση της, σε αρτηριακή ή φλεβική και σε σχέση με την έκταση της, σε εντοπισμένη ή συστηματική, όπως συμβαίνει στο Σύνδρομο Διάχυτης Ενδαγγειακής Πήξης (DIC).

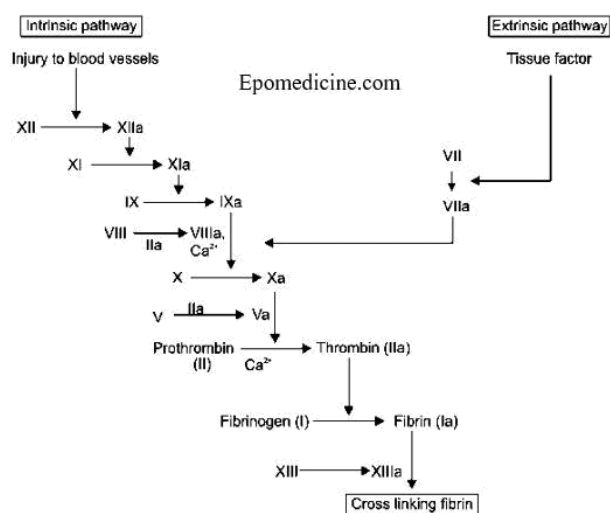
Η επιδημιολογία της θρόμβωσης ποικίλει ανάλογα με το αν έχει γνωστή αιτιολογία και προδιαθεσικό παραγοντα ή όχι.

Η στεφανιαία νόσος και το ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο είναι οι κύριες εκδηλώσεις της αρτηριακής θρόμβωσης. Η συχνότητα τους στο γενικό πληθυσμό είναι 2,2%.⁷ Η συχνότητα για την εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (ΕΒΦΘ) και την πνευμονική εμβολή (ΠΕ) είναι 1/100.000 στα παιδιά, 1/100.000 στα άτομα αναπαραγωγικής ηλικίας, αυξάνεται σε 1/1000 άτομα μέσης ηλικίας και σε 1/100 άτομα τρίτης ηλικίας.⁶ Σε άλλες μελέτες κυμαίνεται από 0,75- 2,69/1000 άτομα στο γενικό πληθυσμό και αυξάνεται σε 2-7/1000 άτομα στις ηλικίες άνω των 70 ετών.⁸ Η συχνότητα της ΕΒΦΘ είναι μεγαλύτερη στις γυναίκες σε σχέση με τους άνδρες και στους καρκινοπαθείς συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό.

Η θρόμβωση περιλαμβάνει ποικίλες κλινικές εκδηλώσεις, τις επιπολής φλεβοθρομβώσεις, την ΕΒΦΘ και την ΠΕ και αυξάνει τη νοσηρότητα και τη θνητότητα των ασθενών σημαντικά. Η πρόληψη, η έγκαιρη αναγνώριση και η έναρξη αντιθρομβωτικής αγωγής, προφυλακτικής ή θεραπευτικής μειώνει τη συχνότητα και τις επιπλοκές της.

Η τριάδα του Virchow⁹ περιγράφει με ακρίβεια το μηχανισμό της ΕΒΦΘ και της ΠΕ, οι δυο αυτές νοσολογικές οντότητες έχουν κοινή αιτιοπαθογένεια και όμοια θεραπεία. Σύμφωνα με αυτήν, η στάση του αίματος, η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και η υπερπηκτικότητα είναι οι κύριες αιτίες που ενεργοποιούν την διαδικασία της θρόμβωσης. Η βλάβη στο ενδοθήλιο και η στάση του αίματος προκαλούν αρχικά συσσώρευση των αιμοπεταλίων και ακολούθως ενεργοποίηση του καταρράκτη της πήξης. Η διαδικασία αυτή γίνεται με την εξωγενή και την ενδογενή οδό. Στην πρώτη ο ιστικός παράγων (Tissue Factor) και ο παράγοντας VII ενεργοποιούν τον παράγοντα X. Στην ενδογενή οδό ο ενεργοποιημένος παράγων XII μετατρέπει τον XI σε XIa (όπου υπάρχει το μικρό γράμμα α σημαίνει ότι είναι ενεργοποιημένος), ο XIa ενεργοποιεί τον παράγοντα IX (IXa) που αλληλοδιάδοχα ενεργοποιεί τον παράγοντα X (Xa). Ακολουθεί η τελική κοινή οδός του κα-

ταρράκτη της πήξης, στον οποίο ο ενεργοποιημένος παράγοντας X (Xa) μετατρέπει την προθρομβίνη σε θρομβίνη, που καταλύει το μετασχηματισμό του ινωδογόνου σε αδιάλυτο ινώδες.¹⁰ **πίνακας (3)** Σπουδαίο ρόλο διαδραματίζουν οι φυσικοί αναστολείς της πήξης όπως η πρωτεΐνη C, η πρωτεΐνη S και η Αντιθρομβίνη, που εμποδίζουν την επέκταση του θρόμβου ρυθμίζοντας την αιμόσταση.



Πίνακας 3

Shrestha SK. Simple Coagulation Cascade with Mnemonics [Internet].

Epomedicine; 2017 Jan 17 [cited 2021 Feb 20].

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

2.1 ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΚΑΙ ΘΡΟΜΒΩΣΗ

Η σχέση του καρκίνου με τη θρόμβωση περιγράφηκε για πρώτη φορά το 19^ο αιώνα από το Γάλλο ιατρό Trousseau το 1865. Έξι μήνες αργότερα νόσησε ο ίδιος από νεοπλασία του στομάχου με πρώτη εκδήλωση την επιπολής φλεβοθρόμβωση, όπως είχε ο ίδιος περιγράψει και από την οποία και κατέληξε. Έκτοτε προς τιμήν του το σύνδρομο αποκαλείται σύνδρομο Trousseau.¹¹ Σήμερα, έχει επικρατήσει ο όρος Cancer Associated Thrombosis (CAT). Πολλές φορές, η ΦΘΕΝ αποτελεί το πρώτο εύρημα στους ασθενείς με καρκίνο και έπεται η διάγνωση της κακοήθειας.

Επομένως, η σχέση καρκίνου και θρόμβωσης έχει ιδιαίτερο ενδιαφέρον όσον αφορά την επιδημιολογία της νόσου, την παθοφυσιολογία, και τους υποκείμενους μηχανισμούς με τους οποίους ο καρκίνος προκαλεί θρομβωτικά επεισόδια. Επιπλέον, οι κλινικές εκδηλώσεις, η πρόγνωση και η θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών, παρά τις ιδιαιτερότητές της, έχει σημαντικό ενδιαφέρον και τα τελευταία χρόνια υπήρξαν σημαντικές εξελίξεις στους τομείς αυτούς.

3. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

3.1 Συχνότητα: Η συχνότητα της ΦΘΕΝ σε ασθενείς με κακοήθεια ποικίλει ανάλογα με την εντόπιση του θρόμβου, τον τύπο του καρκίνου, το στάδιο του, την φυλετική καταγωγή του ασθενούς και την ειδική αντινεοπλασματική θεραπεία που λαμβάνει. Η συχνότητα της ΦΘΕΝ σε ασθενείς με νεοπλασία ανέρχεται σε 4-20%.¹² Σε σχέση, όμως, με το γενικό πληθυσμό η ΦΘΕΝ εμφανίζεται **4-7** φορές συχνότερα στους καρκινοπαθείς.¹³

3.2 Τύπος καρκίνου : Σημαντικός παράγοντας που επηρεάζει την συχνότητα της ΦΘΕΝ αποτελεί ο τύπος του καρκίνου. Σε ασθενείς με νεοπλασία στον εγκέφαλο και στο πάγκρεας παρατηρείται σε υψηλότερη συχνότητα, (6,9%) και (5,3%) αντίστοιχα. Ακολουθεί ο καρκίνος του στομάχου με υψηλό ποσοστό (4,5%). Ενδιαμέσου κινδύνου για την εμφάνιση ΦΘΕΝ θεωρούνται η οξεία μυελογενής λευχαιμία (AML), η χρόνια λεμφογενής λευχαιμία, και η χρόνια μυελογενής λευχαιμία όπως και οι νεοπλασίες που εντοπίζονται στον οισοφάγο, στους νεφρούς, στις ωθήκες και στον πνεύμονα, ενώ χαμηλή συχνότητα ΦΘΕΝ παρατηρείται στον καρκίνο του παχέος εντέρου, της ουροδόχου κύστεως, της χοληδόχου κύστεως, του προστάτη, του μαστού και στο μελάνωμα. (**πίνακας 4**) Επιπλέον, οι πιο συχνοί καρκίνοι όπως είναι ο καρκίνος του μαστού στις γυναίκες και του προστάτη στον άνδρα είναι χαμηλού κινδύνου.

Ο καρκίνος του πνεύμονα που είναι πρώτος στη συχνότητα στον ανδρικό πληθυσμό και δεύτερος στο γυναικείο πληθυσμό παρουσιάζει μέτριο κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολής (ΦΘΕΝ).

Επιδημιολογικά στοιχεία από μια μελέτη που περιελάμβανε 9735 ασθενείς με κακοήθεια¹⁴ και στην οποία αναλύεται ο κίνδυνος ΦΘΕΝ σε ασθενείς με συμπαγείς όγκους φαίνεται ότι στους ασθενείς με καρκίνο του παγκρέατος παρατηρείται η υψηλότερη συχνότητα (8,5%). Ακολουθεί ο καρκίνος του στομάχου, του εντέρου και του ορθού, του γεννητικού συστήματος των γυναικών ενώ μικρότερο ποσοστό ΦΘΕΝ παρατηρείται σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού (2%). **πίνακας 5.**

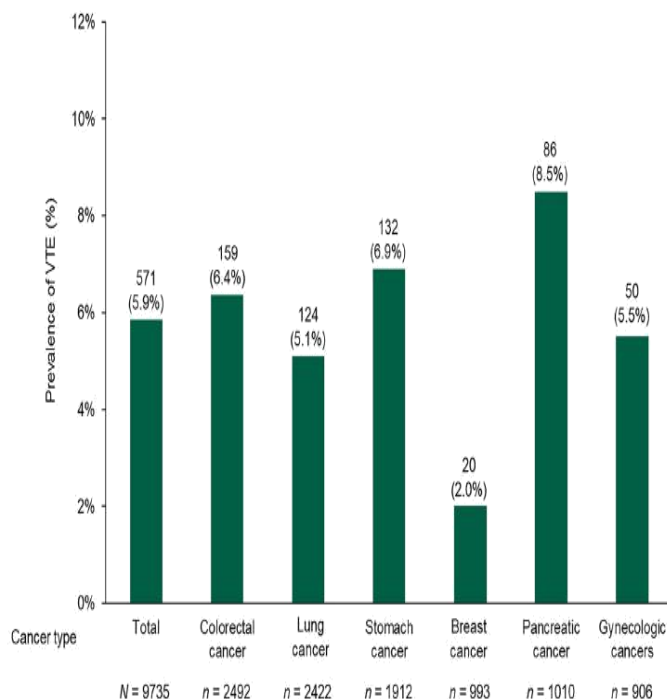
Table 1. Incidence of VT by Cancer Site

Cancer site	1 y cumulative incidence VTE (%)	
Brain	6.9	High
Pancreas	5.3	High
Stomach	4.5	High
AML	3.7	Medium
Esophagus	3.6	Medium
Renal cell	3.5	Medium
Ovary	3.3	Medium
Lymphoma	2.8	Medium
CLL	2.7	Medium
ALL	2.6	Medium
Lung	2.4	Medium
Colon	2.3	Medium
Liver	1.7	Low
Uterus	1.6	Low
CML	1.5	Low
Bladder	1.5	Low
Prostate	0.9	Low
Breast	0.9	Low
Melanoma	0.5	Low

ALL indicates acute lymphocytic leukemia; CLL, chronic lymphocytic leukemia; CML, chronic myeloid leukemia; and VTE, venous thromboembolism.
Data derived from Chew et al.¹¹

Πίνακας 4

Steven P. Grover, Yohei M. Hisada, Raj S. Kasthuri. Cancer Therapy– Associated Thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2021;41:00–00.



Πίνακας 5

Yasuo Ohashi, Masataka Ikeda, Hideo Kunitoh. Venous thromboembolism in cancer patients report of baseline data from the multicentre, prospective Cancer-VTE Registry. Japanese Journal of Clinical Oncology, 2020, 50(11)1246–1253.

3.3 Στάδιο καρκίνου : Η συχνότητα θρομβοεμβολικού επεισοδίου εξαρτάται επίσης από το στάδιο του καρκίνου. Έχει αποδειχθεί ότι σε περιπτώσεις ΦΘΕΝ άγνωστης αιτιολογίας διαγιγνώσκεται υποκείμενη κακοήθεια σε ποσοστό 4-5% μέσα στον πρώτο χρόνο παρακολούθησης των ασθενών.¹⁵

Το προχωρημένο στάδιο στην κακοήθεια αποτελεί ισχυρό ανεξάρτητο παράγοντα εμφάνισης ΦΘΕΝ.¹⁶ Αξιοσημείωτο είναι ότι σε ασθενείς με μεταστατική νόσο παρατηρείται αυξημένος κίνδυνος κατά 1,9 φορές. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί ο καρκίνος του παγκρέατος όπου στο στάδιο IV ο κίνδυνος εμφάνισης ΦΘΕΝ είναι διπλάσιος από ότι στο στάδιο I.¹⁷

3.4 Εθνικότητα και φυλή : Η συχνότητα της **ΦΘΕΝ** σε ασθενείς με κακοήθεια παρουσιάζει διαφορές που εξαρτώνται από τη φυλετική καταγωγή του ασθενούς. Οι Ισπανοί της Αμερικής, οι Ασιάτες και οι κάτοικοι των νησιών του Ειρηνικού παρουσιάζουν μικρότερο κίνδυνο από τους Αφροαμερικανούς και τους Καυκάσιους.¹⁸

3.5 Επίδραση της θεραπείας του καρκίνου: Η ειδική ογκολογική θεραπεία, όπως η χορήγηση αντιαγγειογενετικών παραγόντων ή ορμονικών σκευασμάτων που λαμβάνουν οι ασθενείς αυξάνει τον κίνδυνο θρόμβωσης σε ορισμένες περιπτώσεις.

Χειρουργικές επεμβάσεις μεγάλης διάρκειας παρατείνουν το χρονικό διάστημα ακινητοποίησης του ασθενούς και επομένως την στάση του αίματος, την ενδοθηλιακή βλάβη και αυξάνουν τα επίπεδα του TF. Όσο μεγαλύτερη είναι η διάρκεια του χειρουργείου τόσο μεγαλύτερος είναι ο κίνδυνος θρομβωτικού επεισοδίου και κατά συνέπεια η μετεγχειρητική θνητότητα. Η συχνότητα ΦΘΕΝ σε ασθενείς που χειρουργήθηκαν για ορθοκολικό νεόπλασμα¹⁹ είναι 2%. Σε επεμβάσεις νεφρεκτομής η συχνότητα ΦΘΕΝ ανέρχεται σε 2% ενώ σε επεμβάσεις που είναι λιγότερο παρεμβατικές η συχνότητα μειώνεται σε 0,8%.²⁰ Στη θνητότητα συμβάλλουν και οι συννοσηρότητες του ασθενή όπως καρδιοαναπνευστική ανεπάρκεια, προχωρημένη ηλικία και νεοπλασματική καχεξία.

Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ακτινοθεραπεία παρατηρείται αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης ΦΘΕΝ. Η μελέτη RIETE έδειξε ότι σε 9284 ασθενών με ενεργό καρκίνο που εμφάνισαν ως επιπλοκή ΦΘΕΝ, οι 1202 είχαν υποβληθεί σε ακτινοθεραπεία (13%).²¹

Χημειοθεραπευτικοί παράγοντες και ουσίες με διαφορετική δράση που τροποποιούν την εξέλιξη των νεοπλασμάτων επάγουν τη θρομβογένεση. Σε ασθενείς με αιματολογικές νεοπλασίες όπως το πολλαπλό μυέλωμα, αντιαγγειογενετικές θεραπείες όπως η θαλιδομίδη και η λεναλιδομίδη αυξάνουν τον κίνδυνο θρομβώσεων.

Αντινεοπλασματικά φάρμακα όπως η L-asparaginase, η σισπλατίνη και η 5-φλουοροκυτοσίνη προκαλούν ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Ορμονικά σκευάσματα προκαλούν αύξηση του παράγοντα VIII και του παράγοντα vonWillebrand. Αντιαγγειογενετικοί παράγοντες που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία συμπαγών νεοπλασιών όπως η μπεβασιζουμάμπη ευθύνονται για την αύξηση θρομβωτικών επεισοδίων. Η συχνότητα εμφάνισης ΦΘΕΝ σε ασθενείς που λαμβάνουν χημειοθεραπεία απαντάται σε ποσοστό **10,9%**.²²

4. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Η παθογένεια της νόσου είναι πολυπαραγοντική και σχετίζεται με ατομικούς παράγοντες, με την ίδια την κακοήθεια, με τις θεραπευτικές προσεγγίσεις και με συγκεκριμένους βιοδείκτες.

4.1 Ατομικοί παράγοντες: Η προχωρημένη ηλικία του ασθενή, η παχυσαρκία, τα υποκείμενα νοσήματα, όπως καρδιακή και αναπνευστική ανεπάρκεια και η ισχαιμική καρδιοπάθεια προδιαθέτουν σε εμφάνιση ΦΘΕΝ. Επιπλέον, το ατομικό ιστορικό θρόμβωσης, γνωστής ή άγνωστης αιτιολογίας, η ύπαρξη φλεβικών κιρσών στα κάτω άκρα και η ανεύρεση κληρονομικών θρομβοφιλικών διαταραχών αυξάνουν την πιθανότητα θρομβωτικού επεισοδίου.

Τα άτομα με νεοπλασία που φέρουν την μετάλλαξη Leiden στον παράγοντα V, έχουν 2 με 12 φορές περισσότερες πιθανότητες να εμφανίσουν ΦΘΕΝ σε σχέση με εκείνους που δεν έχουν την μετάλλαξη αυτή.²³ Σε ασθενείς που φέρουν την μετάλλαξη G20210 στο γονίδιο της προθρομβίνης ο κίνδυνος είναι 4 φορές μεγαλύτερος σε σχέση με εκείνους που δεν είναι φορείς του γονιδίου.²⁴

Ασθενείς με ομάδα αίματος A και B ευρίσκονται σε υψηλότερο κίνδυνο σε σύγκριση με ασθενείς της ομάδας αίματος O. Πιθανή εξήγηση για την διαφοροποίηση της επίπτωσης ΦΘΕΝ μεταξύ των ατόμων με διαφορετική ομάδα αίματος θεωρείται η αύξηση των επιπέδων του παράγοντα von Willebrand που συμβάλλει σημαντικά τόσο στην προσκόλληση των αιμοπεταλίων όσο και στην ενεργοποίηση του καταρράκτη της πήξης και την θρομβογένεση.²⁵

4.2 Παράγοντες σχετιζόμενοι με την κακοήθεια: Το είδος του όγκου και το στάδιο του επηρεάζουν την θρομβογένεση στους ασθενείς με νεοπλασία. Ειδικότερα, ο καρκίνος του παγκρέατος, του στομάχου και του πνεύμονα παρουσιάζουν πιο συχνά θρομβωτικά επεισόδια. Αυτό οφείλεται στην αυξημένη παραγωγή TF²⁶, ηπαρινάσης²⁷ και του παράγοντα von Willebrand²⁸, εύρημα που συναντάται και σε άλλους τύπους καρκίνου.

Ακολουθεί η σύνδεση του TF με τον παράγοντα VII που ενεργοποιεί την εξωγενή οδό του καταρράκτη της πήξης. Η ηπαρινάση είναι γλυκοσιδάση που προάγει την αγγειογένεση και επιπλέον στον καρκίνο του πνεύμονα τη λεμφαγγειογένεση. Ο παράγοντας von

Willebrand επάγει τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων και τη μετατροπή του ινωδογόνου σε ινώδες.

Το στάδιο του καρκίνου επηρεάζει ιδιαίτερα τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς της θρόμβωσης. Οι ασθενείς με μεταστατικούς όγκους εμφανίζουν συχνότερα ΦΘΕΝ σε σύγκριση με όγκους αρχικού σταδίου, γεγονός που πιθανότατα οφείλεται στη μεγαλύτερη συγκέντρωση του παράγοντα von Willebrand και τη μειωμένη συγκέντρωση της μεταλλοπρωτεάσης ADAMTS13, υπεύθυνης για την αποικοδόμηση του παράγοντα von Willebrand.²⁸ Ο τελευταίος παράγεται στα ενδοθηλιακά κύτταρα, ανευρίσκεται στα α-κοκκία των αιμοπεταλίων και ενεργοποιεί την ιντεγκρίνη ανβ3 και τη p-selectin που επάγουν τη θρόμβωση.

Η έγκαιρη διάγνωση της ΦΘΕΝ είναι πολύ σημαντική και επηρεάζει την παθογένεια της θρόμβωσης. Σε πρώιμο στάδιο οι νεοπλασίες είναι τοπικά εντοπισμένες και παράγουν προπηκτικά μόρια σε μικρότερες συγκεντρώσεις με αποτέλεσμα η εμφάνιση των θρομβωτικών επεισοδίων να είναι ελαττωμένη. Η θεραπεία, επίσης, του καρκίνου σε αρχικό στάδιο περιορίζει την εξέλιξη της κακοήθειας και μειώνει τη συχνότητα θρομβωτικών επεισοδίων, βελτιώνοντας την πρόγνωση του ασθενή.

4.3 Παράγοντας σχετικά με τη θεραπεία: Η χειρουργική θεραπεία αυξάνει την ακινητοποίηση του ασθενή. Η βαρύτητα της επέμβασης καθορίζει τις μέρες νοσηλείας των ασθενών και τη διάρκεια του κλινοστατισμού των. Η ακινητοποίηση επάγει τη στάση του αίματος και σύμφωνα με την τριάδα του Virchow, συμβαλλει στη δημιουργία θρομβωτικών επεισοδίων. Επίσης, οι χειρουργικές επεμβάσεις προκαλούν ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, αυξάνουν τον ιστικό παράγοντα και με αυτόν τον τρόπο ενεργοποιούν τον καταρράκτη της πήξης.

Η ακτινοθεραπεία, ως θεραπευτική επιλογή του καρκίνου, προκαλεί αύξηση του TF, του vWF και τελικά ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Οι μηχανισμοί αυτοί προάγουν την θρόμβογένεση. Επιπλέον, αυξάνονται οι ιντεγκρίνες²⁹ και μειώνονται τα επίπεδα και η δράση ενός από τους φυσικούς αναστολείς της αιμόστασης, της πρωτεΐνης C, και της θρομβομοδουλίνης.³⁰ Η ακτινοθεραπεία αυξάνει τη θρομβομοδουλίνη, η οποία αλληλεπιδρά με την πρωτεΐνη C και ελαττώνει τη συγκέντρωσή της.

Το είδος της χορηγούμενης χημειοθεραπείας σε ορισμένες περιπτώσεις να μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο θρομβωτικών επιπλοκών με ποικίλους μηχανισμούς. Τα αντινεοπλασματικά φάρμακα είναι τοξικά για τα νεοπλασματικά κύτταρα αλλά και για τους φυσιολογικούς ιστούς.

Η δράση τους προκαλεί αύξηση του TF. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελούν τα σχήματα με βάση την πλατίνα.³¹ Η 5- φθοριουρακίλη προκαλεί μείωση της συγκέντρωσης της πρωτεΐνης C.

Η ταμοξιφαίνη μια ουσία με αντιοιστρογονική δράση ελαττώνει τις συγκεντρώσεις της πρωτεΐνης C και της S.¹² Η L-asparaginase^{12,27} που χρησιμοποιείται για την θεραπεία της οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας, η κυκλοφωσφαμίδη και η δοξορουβικίνη που ανήκει στις ανθρακυκλίνες,²⁷ αυξάνουν τα επίπεδα των d-Dimers και τις συγκεντρώσεις των συμπλεγμάτων θρομβίνης - αντιθρομβίνης. Η θαλιδομίδη και η λεναλιδομίδη, αγγειογενετικοί παράγοντες που χρησιμοποιούνται τελευταία ευρέως στη θεραπευτική του πολλαπλού μυελώματος, πολλές φορές σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη, προκαλούν αύξηση της p-selectin.^{12,27} Άλλοι, αντιαγγειογενετικοί παράγοντες όπως η μπεβασιζουμάμπη προκαλούν βλάβη στο αγγειακό ενδοθήλιο και επάγουν τη συγκέντρωση του PAI -1 (plasminogen inhibitor activator) που έχει αντινωδολυτική δράση.¹² Η μπεβασιζουμάμπη ευθύνεται τόσο για αρτηριακές όσο και για φλεβικές θρομβώσεις. Αξίζει, επίσης, να τονιστεί ότι η υποστηρικτική θεραπεία με ερυθροποιητικούς παράγοντες όπως η ερυθροποιητίνη, που συχνά χορηγούνται στους καρκινοπαθείς για να αντιμετωπιστεί η αναιμία ως συνέπεια της αντινεοπλασματικής θεραπείας, ή και της χρόνιας νόσου, αυξάνουν τη συγκέντρωση της θρομβίνης, τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων και τη γλοιότητα του αίματος.¹²

Επιπρόσθετα, οι κεντρικοί φλεβικοί καθετήρες που συχνά φέρουν οι ασθενείς αυτοί, ενοχοποιούνται για την εμφάνιση θρομβωτικών επεισοδίων και ιδιαίτερα για ΠΕ. Οι φλεβικές γραμμές και τα φάρμακα που χορηγούνται μέσω αυτών προκαλούν βλάβη στο ενδοθήλιο και δυσλειτουργία του, οπότε σύμφωνα με την τριάδα του Virchow, ενεργοποιούν το μηχανισμό της αιμόστασης, με επακόλουθο τη θρόμβωση. Το τμήμα του θρόμβου που αποκολλάται και αποκαλείται πλέον έμβολο διέρχεται από το δεξιό κόλπο στην πνευμονική κυκλοφορία και αποφράσσει την πνευμονική αρτηρία ή κλάδους αυτής προκαλώντας ΠΕ.³²

4.4 Βιοδείκτες : Οι κυριότεροι βιοδείκτες που μπορεί να χρησιμοποιηθούν για να προβλέψουν ή να διαγνώσουν την εμφάνιση ΦΘΕΝ στους ασθενείς με νεοπλασία είναι ο αριθμός των αιμοπεταλίων και των λευκοκυττάρων, τα d-Dimers, ο ιστικός παράγοντας, τα μικροσωματίδια των αιμοπεταλίων, η ηπαρινάση, η ιντεγκρίνη ανβ3, η p-selectin, οι εξωκυττάρια παγίδες των ουδετεροφίλων (NETs), οι ιντερλευκίνες IL-6, IL-8, και ο TNF- α .

4.4.1 Αιμοπετάλια και λευκοκύτταρα. Τα αιμοπετάλια είναι θραύσματα μεγακαρυοκυττάρων που διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην αιμόσταση. Τα καρκινικά κύτταρα ενεργοποιούν τα αιμοπετάλια μέσω της ποδοπλανίνης που ανευρίσκεται στην επιφάνεια πολλών όγκων. Η ποδοπλανίνη αλληλεπιδρά με τον υποδοχέα CLEC-2 των αιμοπεταλίων (C type lectin like immune response 2). Η αλληλεπίδραση αυτή προάγει την ανάπτυξη του όγκου, τις μεταστάσεις, την ανοσοκαταστολή και την εμφάνιση ΦΘΕΝ.³³ Επίσης, ενισχύει τη δράση των T-17 βοηθητικών κυττάρων³³ και απορρυθμίζει την απελευθέρωση κυτταροκινών, ενισχύοντας τη φλεγμονώδη αντίδραση και την αγγειογένεση. Οι κυτταροκίνες απελευθερώνονται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα και τα λευκοκύτταρα. Επιπρόσθετα, τα T-βοηθητικά κύτταρα δημιουργούν ανοσοκατασταλτικό μικροπεριβάλλον που είναι το κατάλληλο υπόστρωμα για την επέκταση του όγκου.

4.4.2 D-dimers : Τα d-Dimers είναι πλέον μία εξέταση ρουτίνας στα περισσότερα νοσοκομεία. Παράγονται όταν κινητοποιείται η διαδικασία της ινωδόλυσης και έχουν αρνητική προγνωστική αξία σε ασθενείς με χαμηλή υποψία για ΕΒΦΘ και ΠΕ. Στο Wells Score³⁴ αποτελούν σημαντικό δείκτη για τη διάγνωση της ΕΒΦΘ και της ΠΕ.

4.4.3 Ιστικός παράγοντας : Ο ιστικός παράγων (TF) είναι διαμεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη που συνδέεται με τον παράγοντα VII στην εξωγενή οδό ενεργοποίησης του καταρράκτη της πήξης και οδηγεί στην παραγωγή θρομβίνης μέσω της ενεργοποίησης του παράγοντα X. Η παραγωγή θρομβίνης μετατρέπει το ινωδογόνο σε ινώδες. Τα κύτταρα που έχουν υποστεί κακοήγη εξαλλαγή παράγουν σημαντικά ποσά TF καθιστώντας τον τελευταίο σημαντικό δείκτη για την εμφάνιση ΦΘΕΝ.³⁵ Κύριος ρυθμιστής των επιπέδων και της δράσης του TF είναι ο TFPI (tissue factor pathway inhibitor).³⁶

4.4.4 Μικροσωματίδια : Τα μικροσωματίδια προέρχονται από τμήματα της μεμβράνης των αιμοπεταλίων. Τα αιμοπετάλια ενεργοποιούνται από τα καρκινικά κύτταρα. Στην

κυκλοφορία του αίματος προάγουν την απελευθέρωση ιστικού παράγοντα οδηγώντας στην παραγωγή θρομβίνης που συνιστά τον πιο ισχυρά θρομβογόνο παράγοντα στον οργανισμό με πολυποίκιλη προθρομβωτική δράση.³⁷ Πρόκειται για πολύ σημαντικό δείκτη στην παθογένεια της θρόμβωσης των καρκινοπαθών. Ο προσδιορισμός τους διενεργείται με ανοσοφθορισμό ή και με τη μέθοδο της κυτταρομετρίας ροής όταν είναι διαθέσιμη.

4.4.5 Ηπαρινάση: Πρόκειται για ένα προένζυμο που εκκρίνεται από τα αιμοπετάλια και τον πλακούντα. Οι περισσότεροι κακοήθεις όγκοι απελευθερώνουν ηπαρινάση σε μεγάλες ποσότητες. Κύρια δράση της είναι η μείωση της δραστηριότητας της ενδογενούς ηπαρίνης του πλάσματος με αποτέλεσμα το σχηματισμό θρόμβου.

Επίσης, συμβάλλει στην ανάπτυξη του καρκινικού όγκου και μεταστάσεων του όπως δείχνουν πειραματικές μελέτες στα ζώα.²⁷

4.4.6 Ιντεγκρίνη αIIb3: Οι ιντεγκρίνες είναι διαμεμβρανικές γλυκοπρωτεΐνες.

Η αIIb3 εκκρίνεται από τα αιμοπετάλια. Συμβάλλει στη συσσώρευση των αιμοπεταλίων και στην παραγωγή της θρομβίνης. Επίσης, έχει ενεργό ρόλο στην επιθετικότητα των νεοπλασιών γιατί προάγει την ανάπτυξή τους και τη δημιουργία των μεταστάσεων. Αποτελεί πιθανό μελλοντικό στόχο της αντιθρομβωτικής θεραπείας στο σύνδρομο Trousseau.³⁸

4.4.7 p- selectin: Είναι μια γλυκοπρωτεΐνη που παράγεται από τα α- κοκκία των αιμοπεταλίων και από το ενδοθήλιο. Συμμετέχει στην αλληλεπίδραση των λευκοκυττάρων μέσω της IL-1, του TNF-α και των αιμοπεταλίων. Υπάρχει σαφής συσχέτιση των επιπέδων της p-selectin με την εμφάνιση θρόμβωσης σε ασθενείς με νεοπλασία. Σε μια μελέτη των Lúcio Flávio Barbour Fernandes et al³⁹ αναφέρεται ότι η αύξηση των επιπέδων της σε συνδυασμό με τα d-dimers μπορεί να αποτελέσει χρήσιμο εργαλείο για την πρόγνωση της εμφάνισης θρόμβωσης σε ασθενείς με νεοπλασία.

4.4.8 NETs: Οι εξωκυττάρια παγίδες των ουδετεροφίλων θεωρούνται η ανακάλυψη του αιώνα. Ανήκουν στην πρώτη γραμμή άμυνας όταν εισβάλει παθογόνος μικροοργανισμός. Παράγονται, επιπλέον, από τα μονοκύτταρα και από τα καρκινικά κύτταρα. Στον καρκίνο του παγκρέατος αλλά και σε άλλες μορφές της νόσου όπως ο γαστρικός καρκίνος, οι συγκεντρώσεις των NETs είναι υψηλότερες.

Ιδιαίτερα αυξημένες εμφανίζονται όταν συνυπάρχει νεοπλασία και θρόμβωση. Τα NETs προάγουν τη δημιουργία θρομβίνης, αυξάνουν τα επίπεδα TF, τον παράγοντα vWF και ενεργοποιούν την ενδογενή οδό του καταρράκτη της πήξης. Μέσω των ιντερλευκινών, κυρίως της IL-8, συμβάλλουν στην ανοσοθρομβογένεση.⁴⁰ Συμμετέχουν στην παθογένεια των αρτηριακών αλλά και των φλεβικών θρομβώσεων. Η ελάττωση των επιπέδων τους στο πλάσμα μειώνει την πιθανότητα εμφάνισης θρόμβωσης σε ασθενείς με νεοπλασία.

4.4.9 Ιντερλευκίνες: Οι ιντερλευκίνες έχουν προφλεγμονώδεις και προπηκτική δράση. Τα νεοπλασματικά κύτταρα προάγουν την παραγωγή ιντερλευκινών, οι οποίες με τη σειρά τους την ενεργοποιούν την θρομβογένεση σε ασθενείς με νεοπλασία.^{41,42} Ο καρκίνος δημιουργεί φλεγμονή και η διέγερση του ανοσοποιητικού συστήματος υπερπηκτικότητα, η οποία στη συνέχεια προδιαθέτει σε θρόμβωση.

Από τα παραπάνω γίνεται σαφές ότι τα νεοπλασματικά κύτταρα ενεργοποιούν τα αιμοπετάλια, τα λευκοκύτταρα και το ενδοθήλιο, επάγουν τη φλεγμονή και παράγουν ιστικό παράγοντα, μικροσωματίδια και κυτταροκίνες. Αποτέλεσμα είναι η δημιουργία προπηκτικής κατάστασης και θρόμβωσης. Τα μικροσωματίδια, η p-selectin και ο ιστικός παράγοντας βοηθούν στην ανάπτυξη του όγκου και τη δημιουργία μεταστάσεων. Η νεοπλασία και η επακόλουθη διέγερση του ανοσοποιητικού συστήματος είναι αλληλοσυνδεόμενες καταστάσεις με κοινή κατάληξη τη θρόμβωση.

5. ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η κακοήθεια μπορεί να επιπλακεί με εντοπισμένη θρόμβωση, αρτηριακή ή φλεβική και με συστηματική όπως συμβαίνει στο Σύνδρομο Διάχυτης Ενδαγγειακής Πήξης.

5.1 Αρτηριακή θρόμβωση : Η θρόμβωση των αρτηριών σε ασθενείς με νεοπλασία μπορεί να εκδηλωθεί με ποικίλες κλινικές εκδηλώσεις όπως είναι η ισχαιμία του μυοκαρδίου (CAD), η απόφραξη των καρωτίδων, η περιφερική αρτηριακή νόσος των κάτω άκρων (PAD) και το ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ). Η κλινική εικόνα και η διαγνωστική προσέγγιση των ανωτέρω θρομβωτικών επεισοδίων δεν διαφέρει από το γενικό πληθυσμό.

Πρέπει να σημειωθεί ότι η εξέταση των d-Dimers στους ασθενείς με νεοπλασία δεν έχει υψηλή διαγνωστική αξία διότι μπορεί να ανευρίσκεται αυξημένη εξαιτίας αυτής της ίδιας της κακοήθειας. Αύξηση των d-Dimers παρατηρείται επίσης σε άτομα προχωρημένης ηλικίας,⁴³ ως εκ τούτου δεν είναι δυνατό να συνεισφέρουν σημαντικά στην τεκμηρίωση ή τον αποκλεισμό της διάγνωσης της θρόμβωσης.

Η θρομβοεμβολική νόσος είτε εντοπίζεται σε αρτηρίες είτε σε φλέβες μπορεί να αποτελέσει το πρώτο σύμπτωμα κακοήθειας που δεν έχει ανιχνευθεί και μπορεί να εμφανισθεί εντός εξαμήνου.⁴⁴ Για αυτόν ακριβώς το λόγο η διερεύνηση του θρομβωτικού συμβάντος πρέπει να περιλαμβάνει στη διαφορική της διάγνωση την κακοήθεια.

5.2 Φλεβική θρόμβωση : Η ΕΒΦΘ και η ΠΕ αποτελούν την κύρια κλινική εκδήλωση εκδήλωση της ΦΘΕΝ. Ακολουθεί σε συχνότητα η εμφάνιση θρόμβωση στη μεσεντέριο φλέβα και στους φλεβώδεις κόλπους του εγκεφάλου.

Τα συμπτώματα της ΕΒΦΘ περιλαμβάνουν οίδημα, άλγος των κάτω άκρων και κυανέρυθρη χροιά του δέρματος. Μπορεί να συνυπάρχει χαμηλός πυρετός. Λεπτομερής κλινική εξέταση, πλήρης εργαστηριακός και απεικονιστικός έλεγχος με d-Dimers και υπερηχογράφημα φλεβών των κάτω άκρων είναι απαραίτητες εξετάσεις επί κλινικής υποψίας.⁴⁵ Το Wells Score και το Geneva risk score αποτελούν χρήσιμα εργαλεία αξιολόγησης της ύπαρξης ΦΘΕΝ όπως φαίνεται στον **πίνακα 6** που ακολουθεί.

Table 3 Wells clinical DVT model

Clinical characteristic	Score
Active cancer (patient receiving treatment for cancer within 6 months or currently receiving palliative treatment)	1
Paralysis, paresis, or recent plaster cast immobilization of the lower extremities	1
Recently bedridden for 3 days or more, or major surgery within the previous 12 weeks requiring general or regional anesthesia	1
Localized tenderness along the distribution of the deep venous system	1
Entire leg swollen	1
Calf swelling at least 3 cm larger than the asymptomatic side (measured 10 cm below the tibial tuberosity)	1
Pitting edema confined to the symptomatic leg	1
Collateral superficial veins (non-varicose)	1
Previously documented deep vein thrombosis	1
Alternative diagnosis at least as likely as deep vein thrombosis	-2

A score of <0 indicates that a low pretest probability of deep vein thrombosis. A score of 1 or 2 points indicates a moderate risk of DVT and a score of 3 or higher indicates a high risk of deep vein thrombosis [152]

Table 4 Wells clinical pulmonary embolism model

Clinical characteristic	Score
Active cancer (patient receiving treatment for cancer within 6 months or currently receiving palliative treatment)	1
Surgery or bedridden for 3 days or more during the past 4 weeks	1.5
History of deep venous thrombosis or pulmonary embolism	1.5
Hemoptysis	1
Heart rate > 100 beats/min	1.5
Pulmonary embolism judged to be the most likely diagnosis	3
Clinical signs and symptoms compatible with deep venous thrombosis	3

A score of <2 indicates a low probability of pulmonary embolism. A score of 2-6 indicates an intermediate probability of PE. A score of more than 6 indicates a high probability of pulmonary embolism. Kearon C, Ginsberg JS, Douketis J, et al. (2006) An evaluation of D-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism: a randomized trial. *Ann Intern Med* Jun 6; 144(11):812-21

Πίνακας 6 : Michael B. Streiff, Giancarlo Agnelli, Jean M. Connors. Guidance for the treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis* (2016) 41:32–67.

Τα score Wells και Geneva χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση του κινδύνου εμφάνισης ΕΒΦΘ και ΠΕ. Στην εκτίμηση του ασθενή πρέπει να περιλαμβάνεται επίσης και η αιμοδυναμική κατάσταση των πασχόντων.

Απεικονιστικές εξετάσεις που επιβεβαιώνουν τη διάγνωση και πρέπει να διενεργούνται στους ασθενείς με καρκίνο είναι η αξονική αγγειογραφία πνευμόνων, το σπινθηρογράφημα αερισμού -αιμάτωσης και το Triplex φλεβών των κάτω άκρων.

5.3 Σύνδρομο Διάχυτης Ενδαγγειακής Πήξης (ΔΕΠ): Στο κλινικό σύνδρομο της ΔΕΠ παρατηρούνται αρτηριακές και φλεβικές θρομβώσεις. Η κακοήθεια είναι από τα κύρια αίτια εμφάνισης του συνδρόμου. Εργαστηριακά ευρήματα είναι η παράταση του

χρόνου προθρομβίνης PT,INR, του χρόνου μερικής θρομβοπλαστικής aPTT, η χαμηλή συγκέντρωση ινωδογόνου και τα υψηλά επίπεδα d-Dimers.⁴⁶ Η αντιθρομβίνη και τα επίπεδα της πρωτεΐνης C ανευρίσκονται ελαττωμένα.

Στη γενική εξέταση αίματος παρατηρείται θρομβοπενία.⁴⁶ Στο επίχρισμα περιφερικού αίματος ανευρίσκονται σχιστοκύτταρα και ανισοκυττάρωση. Ο ασθενής παρουσιάζει νευρολογική σημειολογία, επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας και συμπτώματα μικροαγγειοπαθητικής αιμολυτικής αναιμίας. Το σύνδρομο συχνά είναι θανατηφόρο. Οι εκτεταμένες θρομβώσεις μικρών και μεγάλων αγγείων συχνά καταλήγουν σε ανεπάρκεια πολλαπλών οργάνων. Ποσοστό μέχρι και 20% ασθενών με λεμφοϋπερπλαστικό νόσημα και μεταστατικό αδενοκαρκίνωμα, καθώς και 1% έως 5 % ασθενών με συμπαγείς όγκους εμφανίζουν ΔΕΠ.⁴⁷

6. ΠΡΟΓΝΩΣΗ

Η αξιολόγηση των παραγόντων κινδύνου εμφάνισης θρόμβωσης που σχετίζεται με την νεοπλασία σε ασθενείς με καρκίνο είναι πολύ σημαντική. Η έγκαιρη διάγνωση και αξιολόγηση της πρόγνωσης ενός θρομβωτικού επεισοδίου σε ασθενείς με νεοπλασία καθώς και η έγκαιρη έναρξη αντιθρομβωτικής αγωγής αποτελούν τη βέλτιστη πρόληψη και θεραπεία. Ως εκ τούτου, χρησιμοποιούνται προγνωστικά μοντέλα αξιολόγησης των ασθενών, με πιο σημαντικά το Khorana Risk Score και το Compass Cat risk assessment model.

6.1 Khorana Score : Στην κλίμακα αυτή λαμβάνονται υπόψιν το είδος του καρκίνου, ο αριθμός των αιμοπεταλίων και των λευκοκυττάρων, η τιμή της αιμοσφαιρίνης πριν την έναρξη της χημειοθεραπείας, η χορήγηση ερυθροποιητίνης και ο δείκτης μάζας σώματος (BMI). Πολύ υψηλού κινδύνου θεωρούνται οι νεοπλασίες του παγκρέατος και του στομάχου και ακολουθεί του πνεύμονα, των λεμφωμάτων, του γεννητικού συστήματος και της χοληδόχου κύστεως.

Οι παράμετροι και η βαθμολόγησή τους φαίνονται στον **πίνακα 7**.

Table 1. Khorana risk score.

Patients' characteristics	Risk score
Site of cancer	
Very high risk (stomach, pancreas)	2
High risk (lung, lymphoma, gynecological, bladder, or testicular)	1
Prechemotherapy platelet count $\geq 350 \times 10^9/L$	1
Prechemotherapy hemoglobin level $< 100 \text{ g/L}$	1
or use of red cell growth factors	
Prechemotherapy leukocyte count $> 11 \times 10^9/L$	1
Body Mass Index $\geq 35 \text{ kg/m}^2$	1

Πίνακας 7

Frits I Mulder , Matteo Candeloro , Pieter W Kamphuisen . The Khorana score for prediction of venous thromboembolism in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. Meta-Analysis Haematologica . 2019 Jun;104(6):1277-1287.

Χαμηλού κινδύνου για την εμφάνιση ΦΘΕΝ θεωρούνται οι ασθενείς που έχουν 0 βαθμούς, ενδιάμεσου κινδύνου από 1 έως 2 βαθμούς και υψηλού κινδύνου από 3 βαθμούς και άνω. Σε μια πολυκεντρική μελέτη⁴⁸ με 1398 ασθενείς, ΦΘΕΝ εμφάνισαν σε ποσοστό 5,4%, 3,2% και 1,4% οι ομάδες ασθενών υψηλού, ενδιάμεσου και χαμηλού κινδύνου αντίστοιχα, σύμφωνα με το Khorana Risk Score. Επομένως, πρόκειται για ένα χρήσιμο προγνωστικό μοντέλο όσον αφορά την επιλογή ασθενών που θα λάβουν θρομβοπροφύλαξη.

6.2 Compass Cat Ram : Το προγνωστικό μοντέλο COMPASS CAT RAM αξιολογήθηκε σε μελέτη που περιελάμβανε 1355 ασθενείς με καρκίνο μαστού, εντέρου, πνεύμονα και ωοθηκών.⁴⁹ Στον πίνακα που ακολουθεί (8) φαίνεται το COMPASS CAT Score.

Table 4. Simplified COMPASS–CAT Score for VTE prediction in ambulatory patients with common cancers on anti-cancer therapy

Predictors for VTE	Score ^a
Cancer-related risk factors	
Anti-hormonal therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer or on anthracycline treatment	6
Time since cancer diagnosis ≤ 6 months	4
CVC	3
Advanced stage of cancer	2
Predisposing risk factors	
Cardiovascular risk factors (composed by at least two of the following predictors: personal history of peripheral artery disease, ischemic stroke, coronary artery disease, hypertension, hyperlipidemia, diabetes, obesity)	5
Recent hospitalization for acute medical illness	5
Personal history of VTE	1
Biomarkers	
Platelets count ≥ 350 × 10 ⁹ /L	2

^aLow/Intermediate risk: 0–6; high risk: ≥7.

Abbreviations: CVC, central venous catheter; VTE, venous thromboembolism.

Πίνακας 8

Grigoris T Gerotziafas , Ali Taher , Hikmat Abdel-Razeq . A Predictive Score for Thrombosis Associated with Breast, Colorectal, Lung, or Ovarian Cancer: The Prospective COMPASS-Cancer-Associated Thrombosis Study. *Oncologist*. 2017 Oct;22(10):1222-1231.

Στο προγνωστικό αυτό μοντέλο αξιολογήθηκαν παράμετροι που σχετίζονται με τον καρκίνο όπως το είδος της θεραπείας, το στάδιο της νεοπλασίας, ο χρόνος από τη διάγνωση και η παρουσία κεντρικών φλεβικών καθετήρων. Επίσης, αξιολογήθηκαν καρδιοαγγειακοί παράγοντες κινδύνου (ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, στεφανιαία νόσος, περιφερική αρτηριακή νόσος, παχυσαρκία, δυσλιπιδαιμία, σακχαρώδης διαβήτης), ιστορικό ΦΘΕΝ και νοσηλείας καθώς και βιοδείκτες, όπως ο αριθμός των αιμοπεταλίων. Χαμηλού και ενδιάμεσου κινδύνου θεωρούνται ασθενείς με βαθμολογία από 0 έως και 6 βαθμούς ενώ υψηλού κινδύνου θεωρούνται ασθενείς με βαθμολογία από 7 βαθμούς και άνω.

Σε σύγκριση με το Khorana Risk Score που λαμβάνει υπόψη παραμέτρους πριν την έναρξη χορήγησης χημειοθεραπευτικής αγωγής το προγνωστικό μοντέλο COMPASS CAT μπορεί να εφαρμοσθεί σε ασθενείς που έχουν τους πιο συνήθεις συμπαγείς όγκους αφού έχουν ήδη ξεκινήσει φαρμακευτική αντινεοπλασματική θεραπεία.

7. ΘΝΗΤΟΤΗΤΑ

Η θνητότητα των καρκινοπαθών που εμφανίζουν επεισόδιο ΦΘΕΝ είναι αυξημένη συγκριτικά με τους ασθενείς χωρίς νεοπλασία. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει μελέτη που περιλαμβάνει 8 εκατομμύρια ασθενείς με ΦΘΕΝ και των οποίων η θνητότητα εντός του πρώτου εξαμήνου ανέρχεται σε 94% για όσους είχαν νεοπλασία και 29% για όσους δεν είχαν.⁴⁴

Η συνολική επιβίωση μειώνεται όσο αυξάνεται η εμφάνιση ΦΘΕΝ. Το Khorana Risk Score είναι χρήσιμος προγνωστικός δείκτης και έχει ικανοποιητική συσχέτιση με την επιβίωση. Σε ασθενείς χωρίς ΦΘΕΝ και Khorana Risk Score 0 ή 1, το ποσοστό επιβίωσης είναι 95,7% και 89,3% αντίστοιχα ενώ όταν το Khorana Risk Score είναι 2 ή 3 η επιβίωση είναι 82,7% και 71,7% αντίστοιχα. Στους ασθενείς με επεισόδιο ΦΘΕΝ και Khorana Risk Score 0 ή 1, η επιβίωση είναι 73,9% και 74,3% αντίστοιχα, ενώ όταν το Khorana Risk Score είναι 2 ή 3, η επιβίωση είναι κατώτερη και κυμαίνεται από 67,8% και 58,0% αντίστοιχα.⁵⁰ Από τους ασθενείς που διαγνώστηκαν με καρκίνο και είχαν Khorana Risk Score ≥ 2 , ποσοστό 25% είχε τριπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης ΦΘΕΝ. Η δε επιβίωσή τους ήταν αντιστρόφως ανάλογος με το αποτέλεσμα του Khorana Risk Score.⁵⁰

Αυτές οι δύο μελέτες δείχνουν ότι η θνητότητα αυξάνεται με την εμφάνιση ΦΘΕΝ. Έτσι φαίνεται ότι η πρόληψη και η έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία σε ασθενείς ΦΘΕΝ είναι σημαντική για την επιβίωση των ασθενών.

8. ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση των θρομβοεμβολικών επεισοδίων ταξινομούνται σε δύο κατηγορίες: τα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα που είναι αποτελεσματικά για την πρωτογενή και την δευτερογενή πρόληψη των αρτηριακών θρομβώσεων και τα αντιπηκτικά που είναι αποτελεσματικά για την πρωτογενή και την δευτερογενή πρόληψη της ΦΘΕΝ .

8.1 Αντ αιμοπεταλιακά: Στην κατηγορία αυτή ανήκουν η ασπιρίνη, οι θειενοπυριδίνες (κλοπιδογρέλη , πρασουγρέλη), τα μη θειενοπυριδινικά όπως η τικαγκρελόρη, η διπυριδαμόλη και η σιλοσταζόλη, τα ενδοφλέβια αντιαιμοπεταλιακά (abciximab, tirofiban – aggrastat), η καγκρελόρη και το vorapaxar.⁵¹

Η ασπιρίνη, είναι το πιο γνωστό και ευρέως χρησιμοποιούμενο αντιαιμοπεταλιακό, δρα αναστέλλοντας την κυκλοξυγενάση και τη σύνθεση της θρομβοξάνης A2.⁵¹

Οι θειενοπυριδίνες αποκλείουν τους υποδοχείς P2Y₁₂ του ADP .

Η τικαγκρελόρη αναστέλλει τον ίδιο υποδοχέα P2Y₁₂ αλλά δεν μεταβολίζεται στο ήπαρ όπως η κλοπιδογρέλη και η πρασουγρέλη.⁵¹

Η διπυριδαμόλη και η σιλοσταζόλη είναι αναστολείς των φωσφοδιεστερασών 3 και 5 των κυκλικών νουκλεοτιδίων c-AMP και c-GMP αντίστοιχα. Τα ενδοφλέβια αντιαιμοπεταλιακά αναστέλλουν την πρόσδεση του ινωδογόνου στον υποδοχέα GPIIb/IIIa της μεμβράνης των αιμοπεταλίων και τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων.⁵¹ Η καγκρελόρη είναι συναγωνιστικός αναστολέας του υποδοχέα P2Y₁₂.

Το vorapaxar δρα ανταγωνιστικά στον υποδοχέα PAR1 αναστέλλοντας τη σύνδεση της θρομβίνης στα αιμοπετάλια.⁵¹ Τα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα έχουν θέση στην αντιμετώπιση των αρτηριακών θρομβώσεων στους ασθενείς με καρκίνο.

Επιπλέον, τα καρκινικά κύτταρα ενεργοποιούν τα αιμοπετάλια και ακολουθεί έκκριση p-selectin, του CLEC-2 με την ποδοπλανίνη, και μικροσωματιδίων επάγοντας την ανάπτυξη του όγκου. Οι αντιαιμοπεταλιακοί παράγοντες εμποδίζουν τις μεταστάσεις των καρκινικών κυττάρων και την ογκογένεση επειδή δρουν κατά της p-selectin και του CLEC-2 καθώς και ως ανταγωνιστές των ιντεγκρινών αββ1 για τον καρκίνο του μαστού και του εντέρου και των αΙΙbβ3 για τις νεοπλασίες του μελανώματος, του μαστού, του προστάτη και των ωοθηκών.⁵²

8.2 Αντιπηκτικά: Η κλασική μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (UFH), οι ηπαρίνες μικρού μοριακού βάρους (MMBH), οι ανταγωνιστές της βιταμίνης K (ABK), βαρφαρίνη, ασε-

νοκουμαρόλη και φαινπροκουμόνη και τα νεότερα από του στόματος χορηγούμενα αντιπηκτικά που αναστέλλουν άμεσα έναν μοναδικό παράγοντα πήξης (DOACs,) όπως τα dabigatran, rivaroxaban, apixaban, endoxaban χρησιμοποιούνται κυρίως στην αντιμετώπιση της ΦΘΕΝ.

Οι τρόποι με τους οποίους επιτυγχάνεται η αντιπηκτική τους δράση είναι ποικίλοι. Οι UFH και MMBH έχουν αντιθρομβινική δράση όπως επίσης και anti-Xa δραστηριότητα αναστέλλοντας τον καταρράκτη της πήξης.⁵³ Οι ABK αναστέλλουν την εμποξειδική ρεδοουκτάση, ένζυμο απαραίτητο για τη σύνθεση των παραγόντων II, VII, IX και X.⁵³ Η χορήγηση ABK οδηγεί στην παραγωγή ανώμαλα καρβοξυλιωμένων παραγόντων πήξης που δεν μπορούν να ασκούν ικανή αιμοστατική δράση. Από τα DOACs, το dabigatran αναστέλλει τη σύνθεση της θρομβίνης, ενώ τα rivaroxaban, apixaban και endoxaban δρουν αναστέλλοντας την δράση του ενεργοποιημένου παράγοντα Xa.⁵³

Η αντιπηκτική αγωγή με την UFH και τις MMBH έχει αντινεοπλασματική δράση. Τα φάρμακα αυτά δεσμεύουν την p-selectin. Αναστέλλουν έτσι τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων και των καρκινικών κυττάρων. Επιπλέον, δρουν εναντίον των ηπαρυνασών και της αγγειογένεσης.⁵⁴

Σε σύγκριση με τις ABK οι MMBH είναι περισσότερο αποτελεσματικές σε ασθενείς με ΦΘΕΝ και νεοπλασία, προκαλούν δε λιγότερες αιμορραγίες.^{55,56} Η χορήγηση των MMBH γίνεται με βάση το σωματικό βάρος. Η αποτελεσματικότητά τους δεν επηρεάζεται από διατροφικούς παράγοντες και χορηγούνται υποδόρια μόνο. Επιπρόσθετο πλεονέκτημά τους αποτελεί η απουσία ανάγκης τακτικού εργαστηριακού ελέγχου.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν μελέτες που συγκρίνουν την αποτελεσματικότητα των DOACs σε σύγκριση με τις MMBH. Στην μελέτη Hokusai cancer-VTE συγκρίθηκε το edoxaban με τη δαλτεπαρίνη,⁵⁷ στην μελέτη SELECT-D αξιολογήθηκε η δράση του rivaroxaban και συγκρίθηκε με την δαλτεπαρίνη.⁵⁸ Στις μελέτες ADAM VTE και CARRAVAGIO, συγκρίθηκε η χορήγηση apixaban με τη χορήγηση δαλτεπαρίνης.⁵⁹ Οι μελέτες αυτές δείχνουν ότι η χορήγηση των apixaban, rivaroxaban και endoxaban είναι εξίσου αποτελεσματική με την MMBH δαλτεπαρίνη. Με τη χρήση των DOACs παρατηρείται, όμως, μικρή αύξηση των αιμορραγικών επεισοδίων, κυρίως από το γαστρεντερικό και το ουρογεννητικό. Στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν endoxaban οι αιμορραγίες ανήλθαν σε 6,9% έναντι 4,0% στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν δαλτεπαρίνη.⁵⁶

Με τη χρήση rivaroxaban το ποσοστό της αιμορραγίας ήταν 6% έναντι 4% της δαλτεπαρίνης, ενώ με το apixaban κανένας ασθενής δεν εμφάνισε αιμορραγία σε σχέση με

1,4% της ομάδας που έλαβε δαλτεπαρίνη.⁵⁶ Ιδιαίτερα, οι αιμορραγίες ήταν περισσότερο αυξημένες σε ασθενείς με νεοπλασίες του γαστρεντερικού και του ουροποιητικού συστήματος.

Η χρήση endoxaban σε ασθενείς με κακοήθεια του γαστρεντερικού σχετίστηκε με επεισόδια αιμορραγίας σε συχνότητα 13,2% συγκριτικά με τη δαλτεπαρίνη που ήταν 2,4%. Το rivaroxaban προκάλεσε αιμορραγία στο 13% ενώ η δαλτεπαρίνη σε ποσοστό 4%.⁵⁶ Για όλους τους παραπάνω λόγους, η θεραπεία με DOACs στις κατηγορίες αυτών των ασθενών αντενδείκνυται.⁵⁹

Τα DOACs μεταβολίζονται στο κυτόχρωμα CYP3A4 και είναι υποστρώματα της γλυκοπρωτεΐνης P-gp αλληλεπιδρώντας με αυτόν τον τρόπο με τα ογκολογικά φάρμακα όταν αυτά συγχωρηγούνται.

Τα επίπεδα των DOACs στο πλάσμα αυξάνονται όταν τα αντινεοπλασματικά φάρμακα αναστέλλουν την P-gp και το κυτόχρωμα CYP3A4 ενώ οι συγκεντρώσεις των DOACs ελαττώνονται όταν τα ογκολογικά φάρμακα επάγουν την γλυκοπρωτεΐνη P-gp και το κυτόχρωμα. Χαρακτηριστικό είναι ότι ασθενείς που λαμβάνουν χημειοθεραπευτικά φάρμακα και παρουσιάζουν μεταβολές των συγκεντρώσεων στο πλάσμα του αίματος των νεότερων αντιπηκτικών δεν συμπεριλήφθηκαν στις προαναφερόμενες μελέτες. Τα φάρμακα που είναι επαγωγείς ή αναστολείς της γλυκοπρωτεΐνης P-gp και κυτοχρώματος CYP3A4 φαίνονται στον παρακάτω **πίνακα (9)**.⁶⁰

Πίνακας 9 M. Carrier md msc, N. Blais md msc, M. Crowther md msc.

Treatment algorithm in cancer-associated thrombosis: Canadian expert consensus.

Curr Oncol. 2018 Oct;25(5):329-337.

TABLE IV Common drug–drug interactions with direct factor Xa inhibitors^{24–27}

Drug class and name	Interaction effect		
	Edoxaban ^a	Rivaroxaban ^b	Apixaban ^b
Antimitotic agents			
Vinblastine	↓	↓	↓
Anti-mycotic agents			
Azithromycin	↑	↑	↑
Clarithromycin	↑	↑	↑
Erythromycin	↑	↑	↑
Itraconazole	↑	↑	↑
Ketoconazole	↑	↑	↑
Posaconazole	—	↑	↑
Voriconazole	—	↑	↑
Anthracyclines			
Doxorubicin	↓	↓	↓
Hormonal agents			
Tamoxifen	↑	↑	↑
Immune-modulating agents			
Cyclosporine	↑	↑	↑
Dexamethasone	↓	↓	↓
Tacrolimus	↑	↑	↑
Protease inhibitors			
Indinavir	↑	↑	↑
Nelfinavir	↑	↑	↑
Ritonavir	↑	↑	↑
Saquinavir	↑	↑	↑
Tyrosine kinase inhibitors			
Imatinib	—	↓	↓
Lapatinib	↑	↑	↑
Nilotinib	↑	↑	↑
Sunitinib	↑	↑	↑

^a Substrate of P-glycoprotein.

^b Substrate of P-glycoprotein and CYP3A4 (cytochrome P450 3A4).

↑ = increases plasma factor Xa through P-glycoprotein or CYP3A4 inhibition; ↓ = decreases plasma factor Xa through P-glycoprotein or CYP3A4 induction; — = no effect on plasma factor Xa.

Οι ανθρακυκλίνες, τα ανοσοτροποποιητικά φάρμακα, οι ορμονικοί παράγοντες, οι αναστολείς της τυροσινικής κινάσης, τα αντιμυκητιασικά και ορισμένα από τα αντινεοπλασματικά φάρμακα μεταβάλλουν τα επίπεδα των DOACs στο πλάσμα.⁶⁰ Τα DOACs χορηγούνται στον ασθενή από το στόμα σε σχέση με τις MMBH που η χορήγηση τους γίνεται υποδορίως.⁶¹ Ως εκ τούτου, αποτελούν μια πολύ καλή εναλλακτική αντιθρομβωτική επιλογή. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες⁶² της American Society of Clinical Oncology 2020 για την έναρξη αντιθρομβωτικής αγωγής δύναται να χορηγηθεί MMBH, UFH, fondaparinux ή rivaroxaban

Οι MMBH προτιμώνται έναντι της UFH όταν δεν υπάρχει σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (Κάθαρση κρεατινίνης > 30 ml/min). Όταν η αντιπηκτική αγωγή πρέπει να διαρκέσει τουλάχιστον έξι μήνες προτιμώνται οι LMWH, καθώς και τα endoxaban και rivaroxaban σε σχέση με τους ABK.

Οι ABK αποτελούν την πρώτη θεραπευτική επιλογή σε ασθενείς με ΦΘΕΝ και νεοπλασία όταν αντενδείκνυνται η χορήγηση LMWH και DOACs. Όμως, όπως αναφέρθηκε, τα DOACs σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγιών σε ασθενείς με κακοήθεια του γαστρεντερικού και ουροποιητικού συστήματος. Άρα, απαιτείται προσοχή σε περίπτωση χορήγησης τους στους συγκεκριμένους ασθενείς. Απαραίτητο, επίσης, είναι να ελέγχονται οι αλληλεπιδράσεις τους με άλλα φάρμακα πριν από τη χορήγηση τους.⁶¹ Όλα τα παραπάνω αποδεικνύουν την πολυπλοκότητα της εμφάνισης θρόμβωσης σε ασθενείς με νεοπλασία, όπως επίσης και τη λεπτομερή γνώση των θεραπευτικών επιλογών που οφείλει να έχει ο ιατρός στο εξαιρετικά ενδιαφέρον από επιστημονική άποψη θέμα της συνύπαρξης καρκίνου και θρόμβωσης.

9. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ο καρκίνος και θρόμβωση αποτελούν ένα εξαιρετικά ενδιαφέρον επιστημονικό θέμα, ως ερευνητικός στόχος αλλά και ως κλινική εφαρμογή, καθώς αφορά μεγάλο μέρος του πληθυσμού και εντάσσεται στις σύγχρονες ‘πανδημίες’.

Η μελέτη της παθοφυσιολογίας του σύνθετου αυτού φαινομένου αναδεικνύει την πολυπλοκότητά του και το έχει αναγάγει σε ιδιαίτερη πρόκληση για τους ειδικούς στον τομέα αυτό. Τα νεοπλασματικά νοσήματα και η ΦΘΕΝ έχουν σχέση στενή και αμφίδρομη.

Η κακοήθεια προάγει τη θρόμβωση και η θρόμβωση προάγει την καρκινογένεση.

Η αυξημένη θνητότητα των ασθενών με νεοπλασία και θρόμβωση και η ολοένα αυξανόμενη συχνότητά τους, σε συνδυασμό με το σύγχρονο τρόπο ζωής που χαρακτηρίζεται από έλλειψη κινητικότητας και παχυσαρκία, επιβάλλουν την αποτελεσματική πρόληψη και την θεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου. Η ύπαρξη εναλλακτικών μορφών θεραπείας απαιτεί άριστη γνώση της παθογένειας των νοσημάτων αυτών ώστε να επιλέγεται η καταλληλότερη αγωγή, εξατομικευμένα.

Ελπιδοφόρο μήνυμα αποτελεί η συνεχής επιστημονική προσπάθεια που είχε ως αποτέλεσμα την τροποποίηση της αντιπηκτικής αγωγής στους νεοπλασματικούς ασθενείς με την εισαγωγή νέων φαρμάκων όπως τα DOACs στη θεραπευτική της ΦΘΕΝ που σχετίζεται με νεοπλασία.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1 Camilla Mattuzzi, Giuseppe Lippi. Review Current Cancer Epidemiology: Journal of Epidemiology and Global Health Vol. 9(4); December (2019), pp. 217–222.
- 2 World Health Organization. Global Health Estimates 2016: disease burden by cause, age, sex, by country and by region, 2000–2016. Geneva: World Health Organization; 2018. Available from: https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/index1.html (accessed July 9, 2019).
- 3 Rebecca L Siegel , Kimberly D Miller , Ahmedin Jemal Cancer statistics, 2019 CA Cancer J Clin 2019 Jan;69(1):7-34.
- 4 World Health Organization. Projections of mortality and causes of death, 2016 to 2060. Available from: https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/projections/en/ (accessed July 9, 2019).
- 5 Montagnana M, Lippi G. Cancer diagnostics: current concepts and future perspectives. Ann Transl Med 2017;5;268.
- 6 Damilola Ashorobi, Muhammad Atif Ameer, Roberto Fernandez. Thrombosis In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan. 2021 Feb 11.
- 7 Mirela Tuzovic , Joerg Herrmann , Cezar Iliescu . Arterial Thrombosis in Patients with Cancer. Review Curr Treat Options Cardiovasc Med. 2018 Apr 7;20(5):40.
- 8 ISTH Steering Committee for World Thrombosis Day. Thrombosis: a major contributor to the global disease burden. Journal of Thrombosis and Haemostasis Review Article. First published: 09 October 2014.
- 9 Catherine N Bagot , Roopen Arya. Virchow and his triad: a question of attribution. Br J Haematol 2008 Oct;143(2):180-90.
- 10 Shrestha SK. Simple Coagulation Cascade with Mnemonics [Internet]. Epo-medicine; 2017 Jan 17 [cited 2021 Feb 20].
- 11 Varki A. Trousseau's syndrome: multiple definitions and multiple mechanisms. Blood 2007 Sep 15;110(6):1723-9.
- 12 Steven P. Grover, Yohei M. Hisada, Raj S. Kasthuri. Cancer Therapy Associated Thrombosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2021;41:00–00.

- 13 Miriam Kimpton , Marc Carrier: What's new in the prevention and treatment of cancer-associated thrombosis?. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2019 Dec 6;2019(1):158-166.
- 14 Yasuo Ohashi, Masataka Ikeda, Hideo Kunitoh. Venous thromboembolism in cancer patients report of baseline data from the multicentre, prospective Cancer-VTE Registry Japanese Journal of Clinical Oncology, 2020, 50(11)1246– 1253.
- 15 Faizan Khan, Alvi Rahman and Marc Carrier; Occult cancer detection in venous thromboembolism: the past, the present, and the future Res Pract Thromb Haemost. 2017 Jul; 1(1): 9–13.
- 16 Anjlee Mahajan, Ann Brunson, Richard White,; The Epidemiology of Cancer-Associated Venous Thromboembolism: An Update. Semin Thromb Hemost 2019;45:321–325.
- 17 Brunson A, Keegan THM, Mahajan A, White RH, Wun T. Cancer associated venous thromboembolism: incidence and impact on survival. Thromb Res 2018;164(01):S178–S179.
- 18 White RH, Zhou H, Murin S, Harvey D. Effect of ethnicity and gender on the incidence of venous thromboembolism in a diverse population in California in 1996. Thromb Haemost 2005;93(02): 298–305.
- 19 Zhubin Moghadamyeghaneh , Mark H Hanna, Joseph C Carmichael. A nationwide analysis of postoperative deep vein thrombosis and pulmonary embolism in colon and rectal surgery. J Gastrointest Surg 2014 Dec;18(12):2169-77.
- 20 Jordan BJ, Matulewicz RS, Trihn B, Kundu S. Venous thromboembolism after nephrectomy: incidence, timing and associated risk factors from a national multi-institutional database. World J Urol. 2017;35(11):1713-1719.
- 21 Guy JB, Bertoletti L, Magne N, et al. Venous thromboembolism in radiation therapy cancer patients: findings from the RIETE registry. Crit Rev Oncol Hematol. 2017;113:83-89.
- 22 Ghaleb Elyamany, Ali Mattar Alzahrani, and Eman Bukhary. Cancer-Associated Thrombosis: An Overview. Clin Med Insights Oncol. 2014; 8: 129–137. Published online 2014 Dec 4.
- 23 Pabinger I, Ay C, Dunkler D, Thaler J, Reitter EM, Marosi C et al (2015) Factor V Leiden mutation increases the risk for venous thromboembolism in cancer patients results from the Vienna Cancer And Thrombosis Study (CATS). J Thromb Haemost 13(1):17–22.

- 24 Anna Falanga, Francesca Schieppati, Laura Russo. Pathophysiology
1. Mechanisms of Thrombosis in Cancer Patients. *Cancer Treat Res.*
2019;179:11-36.
- 25 Shan Zhou and Ian Welsby . Is ABO blood group truly a risk factor
for thrombosis and adverse outcomes? *World J Cardiol.* 2014 Sep
26; 6(9): 985– 992.
- 26 Betül Ünlü, MSc, Henri H. Versteeg, PhD. Cancer-associated
thrombosis: The search for the holy grail continues. *Res Pract
Thromb Haemost.* 2018 Oct; 2(4): 622–629. Published online 2018
Jul 26.
- 27 Nicola J. Nasser, Jana Fox and Abed Agbarya. Potential Mecha-
nisms of Cancer-Related Hypercoagulability. *Cancers (Basel).* 2020
Mar; 12(3): 566. Published online 2020 Feb 29.
- 28 Renyong Guo, Jiezuan, Yang, Xia Liu. Increased von Willebrand fac-
tor over decreased ADAMTS-13 activity is associated with poor
prognosis in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J
Clin Lab Anal.* 2018 Jan; 32(1): e22219. Published online 2017 Apr
4.
- 29 Leith JT, Hercbergs A, Kenney S, Mousa SA, Davis PJ. Activation
of tumor cell integrin $\alpha v \beta 3$ by radiation and reversal of activation by
chemically modified tetraiodothyroacetic acid (tetrac). *Endocr Res.*
2018;43(4):215-219.
- 30 Geiger H, Pawar SA, Kerschen EJ, et al. Pharmacological targeting
of the thrombomodulin-activated protein C pathway mitigates radia-
tion toxicity. *Nat Med.* 2012;18(7):1123-1129.
- 31 Aspasia Soultati , Giannis Mountzios, Chrysoula Avgerinou. Endo-
thelial vas-cular toxicity from chemotherapeutic agents: preclinical
evidence and clinical implications. *Review Cancer Treat Rev.* 2012
Aug;38(5):473-83.
- 32 P Debourdeau 1, D Farge, M Beckers, C Baglin. International clini-
cal practice guidelines for the treatment and prophylaxis of throm-
bosis associated with central venous catheters in patients with can-
cer. *Review J Thromb Haemost.* 2013 Jan;11(1):71-80.

- 33 Dagmar Stoiber, Alice Assinger. Platelet-Leukocyte Interplay in Cancer De-velopment and Progression. Review Cells. 2020 Aptoiberr 1;9(4):855.
- 34 T Schutte , A Thijs, Y M Smulders. Never ignore extremely elevated D-dimer levels: they are specific for serious illness. Neth J Med. 2016 Dec;74(10):443 - 448.
- 35 Vitor H. Almeida, Araci M. R. Rondon, Tainá Gomes. Novel Aspects of Extracellular Vesicles as Mediators of Cancer-Associated Thrombosis. Cells. 2019 Jul; 8(7): 716. Published online 2019 Jul 13.
- 36 H. Zelaya, W. Ruf. Tissue factor at the crossroad of coagulation and cell signaling. Journal of haemostasis and thrombosis. Volume16, Issue10 October 2018. Pages 1941-1952.
- 37 Yuta Yamanaka , Yusuke Sawai , Shosaku Nomura . Platelet-Derived Microparticles are an Important Biomarker in Patients with Cancer- Associ-ated Thrombosis. Int J Gen Med 2019 Dec 31;12:491-497.
- 38 Jiansong Huang, Xia Li, Xiaofeng Shi. Platelet integrin $\alpha\text{IIb}\beta 3$: signal transduction, regulation, and its therapeutic targeting. J Hematol Oncol. 2019; 12: 26. Published online 2019 Mar 7.
- 39 Lúcio Flávio Barbour Fernandes, José Humberto T.G. Fregnani. Cé-lia Maria Cássaro Strunz, Role of P-selectin in thromboembolic events in patients with cancer. Mol Clin Oncol. 2018 Jan; 8(1): 188–196. Published online 2017 Nov 2.
- 40 Charlotte Thålin, Yohei Hisada, Staffan Lundström. Neutrophil ex-tracellular traps – villains and targets in arterial, venous and cancer-associated thrombosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2019 Sep-tember ; 39(9): 1724– 1738.
- 41 Ying Zhou, Peter J. Little, Liam Downey. The Role of Toll-like Re-ceptors in Atherothrombotic Cardiovascular Disease. ACS Pharmacol. Transl. Sci. 2020, 3, 457–471.
- 42 Mahemuti A, Abudurehman K, Aihemaiti X, Hu XM, Xia YN, Tang BP, et al. Association of interleukin-6 and C-reactive protein

- genetic polymorphisms levels with venous thromboembolism. *Chin Med J* (2012) 125:3997–4002.
- 43 Marc Righini , Josien Van Es , Paul L Den Exter. Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study. Multi-center Study JAMA. 2014 Mar 19;311(11):1117-24.
 - 44 Mohammed I. Abu Zaanona, Suparna Mantha · Cancer-associated Thrombosis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan.2020 Aug 26.
 - 45 Michael B. Streiff, Giancarlo Agnelli, Jean M. Connors. Guidance for the treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis* (2016) 41:32–67
 - 46 A Venugopal. Disseminated intravascular coagulation. *Indian J Anaesth*. 2014 Sep-Oct; 58(5): 603–608.
 - 47 Ryan A. Costello; Sara M. Nehring. Disseminated Intravascular Coagulation. In:StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan.
 - 48 A Parker , E Peterson , A Y Y Lee , C de Wit . Risk stratification for the development of venous thromboembolism in hospitalized patients with cancer. 2018 Jul;16(7):1321-1326
 - 49 Grigoris T Gerotziafas , Ali Taher , Hikmat Abdel-Razeq . A Predictive Score for Thrombosis Associated with Breast, Colorectal, Lung, or Ovarian Cancer: The Prospective COMPASS-Cancer-Associated Thrombosis Study. *Oncology*. 2017 Oct;22(10):1222-1231.
 - 50 Alok A. Khorana, Nicole M. Kuderer, Keith McCrae. Cancer associated thrombosis and mortality in patients with cancer stratified by khorana score risk levels. *Cancer Med*. 2020 Nov; 9(21): 8062–8073. Published online 2020 Sep 20.
 - 51 Maria E. Tsoumani and Alexandros D. Tselepis. Antiplatelet Agents and Anti-coagulants: From Pharmacology to Clinical Practice. *Current Pharmaceutical Design*, 2017, 23, 1279-1293.
 - 52 Xiaohong Ruby Xu ,George M. Yousef ,Heyu Ni. Cancer and platelet cross-talk: opportunities and challenges for aspirin and other antiplatelet agents. *Blood* (2018) 131 (16): 1777–1789

- 53 Mohammed Alquwaizani, Leo Buckley, Christopher Adams. Anti-coagulants: A Review of the Pharmacology, Dosing and Complications. *Curr Emerg Hosp Med Rep* (2013) 1:83–97
- 54 Anna Christoforidou . Cancer and thrombosis. *Haema* 2014; 5(1): 68-77
- 55 Agnes Y Y Lee , Mark N Levine, Ross I Baker. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *Clinical Trial N Engl J Med*. 2003 Jul 10;349(2):146-53.
- 56 Casey O'Connell , Carmen P Escalante , Samuel Z Goldhaber. Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism with Low-Molecular-Weight Heparin or Direct Oral Anticoagulants: Patient Selection, Controversies, and Caveats. *Oncologist*. 2021 Jan;26(1):e8-e16.
- 57 Raskob GE, van Es N, Verhamme P, et al. Edoxaban for the treatment of cancer- associated venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2018;378:615–24.
- 58 Young AM, Marshall A, Thirlwall J, et al. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT- D). *J Clin Oncol* 2018;36:2017–23
- 59 Florian Moik,,Ingrid Pabinger, Cihan Ay. How I treat cancer- associated Thrombosis. *Review ESMO Open*. 2020 Jan;5(1):e000610.
- 60 M. Carrier md msc, N. Blais md msc, M. Crowther md msc. Treatment algo-rithm in cancer-associated thrombosis: Canadian expert consensus. *Curr On-col*. 2018 Oct;25(5):329-337
- 61 Andrew B Song , Rachel P Rosovsky, Jean M Connors. Direct oral anticoagulants for treatment and prevention of venous thromboembolism in cancer pa-tients. *Vasc Health Risk Manag*. 2019; 15: 175–186. Published online 2019 Jun 21.
- 62 Michael B. Streiff , Syed Ali Abutalib, Dominique Farge. Update on Guide-lines for the Management of Cancer-Associated Thrombosis. *The Oncologist*. Volume26, Issue1 January 2021 Pages e24-e40. First published: 04 December 2020